

## Neuromyelitis optica Spektrum Erkrankungen (NMOSD): Zulassung für Inebilizumab

**Am 02.05.2022 wurde bekannt gegeben, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) die Zulassung für Inebilizumab als intravenöse Monotherapie zur Behandlung der anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) erhalten hat.**

Die Zulassung gilt für Erwachsene mit Diagnose einer AQP4-IgG-seropositiven NMOSD. Inebilizumab ist bereits in den USA und Japan zur Behandlung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD zugelassen.

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) begrüßt diese neue Behandlungsoption und Herr Prof. Gold, Direktor der Neurologie der Ruhr-Universität, St. Josef Hospital Bochum und Mitglied des KKNMS Vorstands betont: „Durch die neuen Behandlungsmöglichkeiten und Erkenntnisse bei der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD in den letzten Jahren können wir nun zunehmend individueller Medikamente für PatientInnen mit NMOSD einsetzen, um weitere Erkrankungsschübe und somit eine Behinderungsprogression zu verhindern“.

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-CD19-Antikörper, der zur Depletion zirkulierender CD19 tragender Zellen führt. Somit kann Inebilizumab auch die CD20 negativen aber CD19 positiven Plasmablasten/Plasmazellen erreichen, die unter einer rein CD20 gerichteten Therapie persistieren. Inebilizumab wird - nach einer Aufdosierung mit Gabe von je 300mg in Abstand von 2 Wochen - alle 6 Monate mit 300mg durch den behandelnden Arzt intravenös (i.v.) appliziert. Vor jeder Infusion ist die Gabe einer Prämedikation (Kortikosteroid, Antihistaminikum und fiebersenkendes Mittel) erforderlich, um Infusionsbedingte Nebenwirkungen zu minimieren.

In die große Phase III Studie mit 231 erwachsenen Patienten (3:1 Randomisierung, EDSS  $\leq$  8.0) wurden überwiegend AQP4-IgG-seropositive NMOSD PatientInnen (93%) eingeschlossen und Inebilizumab als Monotherapie eingesetzt und mit Placebo verglichen. Es zeigten sich signifikant weniger Schübe bei NMOSD PatientInnen nach Inebilizumab-Gabe: so hatten nur 21/174 (12%) der mit Inebilizumab behandelten PatientInnen einen Schub im Vergleich zu 22/56 (39 %) PatientInnen in der Placebo-Gruppe. Es zeigte sich zudem ein signifikanter Effekt auf die Behinderungsprogression, gemessen mit dem EDSS. Sehr häufige Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte, Arthralgien und infusionsbedingte Nebenwirkungen. In Bezug auf Laborparameter zeigte sich im Verlauf eine Reduktion der Immunglobulinwerte im Serum und es traten Lymphozyto- und Granulozytopenien auf. In der offenen Studienphase wurden 2 Todesfälle berichtet, wovon einer nach erster und einmaliger Infusion mit Inebilizumab 300 mg und im Kontext einer schweren, am ehesten NMOSD-mitbedingten Pneumonie auftrat. Bei dem zweiten Todesfall kam es zu neuen neurologischen Symptomen und einer unklaren großen neuen zerebralen Läsion (Tag 9 nach 3. Gabe von Inebilizumab), die nicht endgültig eingeordnet werden konnte; differentialdiagnostisch wurde auch an eine PML gedacht. Erfahrungen mit Inebilizumab als First-line Therapie und bei der Behandlung älterer Patienten  $\geq$  65 Jahre sind begrenzt, zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor. Erfahrungen aus der offenen Verlängerungsstudie ( $\geq$  4 Jahre Behandlung bei 75 Patienten) belegen eine anhaltende Wirksamkeit bei gleichbleibendem Nebenwirkungsprofil.

Die Therapie der NMOSD erfolgt seit vielen Jahren bereits erfolgreich mit dem anti-CD20-Antikörper Rituximab (off-label) und die positiven Daten zu Inebilizumab untermauern das Therapieprinzip einer B-Zell gerichteten Therapie bei der NMOSD.

Mit Inebilizumab haben wir nun eine weitere Option AQP4-IgG-seropositive NMOSD PatientInnen mit einem zugelassenen Medikament zu behandeln. Die Entscheidung, welche Therapie bei welchen PatientInnen eingesetzt werden sollte, hängt unter anderem von Krankheitsaktivität, Alter, Vortherapien und Langzeiterfahrung, aber auch Ko-Morbiditäten ab und muss individuell betrachtet werden.

„Umso wichtiger ist es, dass PatientInnen mit NMOSD von spezialisierten und in der Therapie der NMOSD erfahrenen ÄrztInnen betreut werden um Therapieentscheidungen zu treffen. PatientInnen die stabil und gut auf eine Therapie (auch off-label) eingestellt sind, sollten nicht umgestellt werden, da eine Umstellung immer ein gewisses Risiko für das Auftreten von Erkrankungsschüben mit sich bringt“, sagt Frau Prof. Dr. Kümpfel, Leiterin der Neuroimmunologischen Ambulanz der LMU München und Mitglied des KKNMS Vorstands.

Die Effekte von Inebilizumab für die AQP4-IgG-seronegative NMOSD bleiben angesichts der sehr niedrigen Fallzahl in der Studie unklar und müssen weiterführend untersucht werden. „Ebenso müssen weitere Langzeitdaten hinsichtlich des Sicherheitsprofils erfasst werden, insbesondere bezüglich möglicher Hypogammaglobulinämien bei jahrelanger Therapie“, so Frau Prof. Zipp, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz und stellvertretende Sprecherin des KKNMS Vorstands.

Die Therapiekosten von Inebilizumab in Deutschland sind aktuell noch nicht bekannt.

PatientInnen, die Inebilizumab erhalten, sollten regelmäßig von spezialisierten und in der Therapie der NMOSD erfahrenen ÄrztInnen betreut werden. Empfehlungen zum Einsatz von Inebilizumab und zu Kontrolluntersuchungen vor sowie während der Therapie gibt das KKNMS in Zusammenarbeit mit der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) in Kürze im Rahmen des Qualitätshandbuchs heraus, ansonsten gelten die Vorgaben der Fachinformation.

### **Originalpublikation:**

Cree et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.

Rensel et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for 4 years in the N-MOMentum trial. *Mult Scler*. 2021 Oct 1:13524585211047223

Marignier et al. N-MOMentum Study Investigators. Disability Outcomes in the N-Momentum Trial of Inebilizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Neuro-immunol Neuroinflamm*. 2021 Mar 26;8(3):e978